



## Nagoya City University Academic Repository

学位の種類	博士（薬学）
報告番号	甲第1651号
学位記番号	第334号
氏名	松木 克仁
授与年月日	平成30年3月26日
学位論文の題名	3型リアノジン受容体機能と細胞内Ca <sup>2+</sup> 濃度制御機構の解析
論文審査担当者	主査： 木村 和哲 副査： 今泉 祐治，松永 民秀，平嶋 尚英，朝霧 成挙

氏 名	まつき かつひと 松木 克仁
学位の種類	博士（薬学）
学位の番号	薬博第 334 号
学位授与の日付	平成 30 年 3 月 26 日
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当
学位論文題目	3 型リアノジン受容体機能と細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 濃度制御機構の解析
論文審査委員	（主査）教授 木村 和哲 （副査）教授 今泉 祐治・教授 松永 民秀・教授 平嶋 尚英・ 准教授 朝霧 成挙

### 論文内容の要旨

平滑筋細胞において細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  濃度 ( $[\text{Ca}^{2+}]_i$ ) 変化は筋収縮や分泌、細胞死など多くの生命現象に関与している。リアノジン受容体 (RyR) は細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  貯蔵部である筋小胞体 (SR) 上に発現し、SR から  $\text{Ca}^{2+}$  を放出することで、 $[\text{Ca}^{2+}]_i$  制御を担っている。平滑筋において、RyR による  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  制御は平滑筋の筋張力調節において、重要な役割を果たしている。本研究では、3 型 RyR (RyR3) による  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  制御機構を明らかにすることを目的とし以下の研究を行った。

子宮平滑筋ではこれまで RyR3 を介した  $\text{Ca}^{2+}$  放出が子宮平滑筋の細胞内  $\text{Ca}^{2+}$  動態に寄与すると考えられてきたが、RyR3 遺伝子欠損マウス ( $\text{RyR3}^{-/-}$ ) を用いた本研究により RyR3 は子宮平滑筋機能に対する寄与が極めて少ないことが明らかになった。非妊娠期にはドミナントネガティブ型 RyR3 (DN-RyR3) が野生型 RyR3 (FL-RyR3) の機能を抑制しており、妊娠期には RyR3 の発現量自体が減少するため、RyR3 は子宮平滑筋の収縮に関与せず、むしろ電位依存性  $\text{Ca}^{2+}$  チャネル (VDCC) を介した  $\text{Ca}^{2+}$  流入及びイノシトール 3 リン酸受容体 ( $\text{IP}_3\text{R}$ ) からの  $\text{Ca}^{2+}$  遊離が必須であると考えられる。

腸間膜動脈平滑筋においては、主に DN-RyR3 によって RyR2 からの  $\text{Ca}^{2+}$  遊離が抑制的に制御されていることが明らかとなった。①  $\text{Ca}^{2+}$  spark-自発一過性外向き電流 (STOC) 活性の抑制による静止膜電位の制御と、②  $\text{Ca}^{2+}$  誘発性  $\text{Ca}^{2+}$  遊離 (CICR) 活性の抑制による興奮性の抑制という 2 つの機能により、血管平滑筋の張力調節機構に関与していると考えられる。

上記の研究は、平滑筋の興奮性制御及び、筋張力制御機構を解明する上で、重要な知見を提示し、価値ある業績であると認める。よって本研究者は博士（薬学）の学位を得る資格があると認める。

### 論文審査の結果の要旨

最終試験において博士論文の内容について口頭発表させたところ、面接時の結果を反映させ十分な説明を行った。また口頭発表後に数々の質問を行ったところ、それぞれの質問に関して的確な返答を行ったことから、論文に関連した分野について十分な知識を持ち、研究の背景や展望についても十分に理解していることが明らかとなった。知識・見識・能力において博士号を授与するに十分な程度に達していると判断された。よって最終試験を合格と判定する。